

Variantes del Sars-Cov-2: características genómicas

Dra. Fajardo Lucero Paulette Analía

paulettefajardo3@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1020-8748>

Dr. Navarrete Martínez Jhon Arturo

anavarrete009@gmail.com

Dra. Marcillo Ypanaqué Sheylla Aslhey

aslhey_mi@hotmail.com

Dra. García Arellano Alida Alexandra

alida_arellano@hotmail.com

Universidad de Guayaquil

Guayaquil - Ecuador

RESUMEN:

La pandemia causada por el COVID-19 es de gran impacto, puesto a que en la actualidad se siguen identificando nuevas secuencias genómicas asociadas al síndrome respiratorio severo causados por el SARS-CoV-2, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS), consideró monitorear las nuevas variantes a nivel global para rastrear el mecanismo de acción y evaluar la situación, así que establecieron de manera informal un grupo destinado al estudio de la evolución de las variantes, el cual se denominó Grupo Experto de Trabajo de la Evolución del Virus (VEWG), posteriormente se formalizaron, cambiando su nombre a Technical Advisory Group on SARS-CoV-2 Virus Evolution (TAG-VE), los cuales debaten sobre la transmisibilidad, las presentaciones clínicas, severidad de la enfermedad, diagnósticos y tratamiento.

Este artículo tiene como finalidad contribuir con información actualizada de los 2 últimos años sobre el COVID-19.

Palabras claves: covid-19; sars-cov 2; fisiopatología; variantes; nomenclatura

Sars-Cov-2 variants: genomic characteristics

ABSTRACT

The pandemic caused by COVID-19 has a great impact, since new genomic sequences are keep been identified and been associated with severe respiratory syndrome caused by SARS-CoV-2, for which the World Health Organization (WHO), considered monitoring the new variants globally in order to track the mechanism of action and evaluate the situation, so they informally established as a group to study the evolution of the variants, which was called the Virus Evolution Expert Working Group (VEWG), later formalized, changing its name to the Technical Advisory Group on SARS-CoV-2 Virus Evolution (TAG-VE), which discuss transmissibility, clinical presentations, disease severity, diagnosis and treatment. .

The purpose of this article is to contribute with updated information from the last 2 years on COVID-19.

Keywords: covid-19; sars-cov 2; pathophysiology; variants; nomenclature

Artículo recibido: 30 noviembre. 2021

Aceptado para publicación: 29 diciembre 2021

Correspondencia: paulettfajardo3@gmail.com

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

INTRODUCCIÓN

Durante la pandemia provocada por el COVID-19 se han identificado cientos de secuencias genómicas asociadas al Síndrome Respiratorio Agudo, por lo que el Grupo Experto de Trabajo de la Evolución del Virus (VEWG) de la OMS, han revisado y clasificado a las variantes del virus de acuerdo a la severidad, transmisibilidad y capacidad para mutar (WHO, 2020). Han dado a conocer diversas variantes de preocupación (VOCs) – Variants of concern – a las variantes cuyo impacto epidemiológico es importante y Variantes de Interés (VOI) -Variants of Interest-, mientras que el Instituto de Salud Pública del Reino Unido utiliza su propia nomenclatura y denomina “variantes en estudio” (Variants Under Investigation - VUI), a aquellas variantes que tienen el potencial de volverse VOC (PHE. GOV.UK, 2020)

Las mutaciones genómicas del SARS-CoV-2 pueden influir en el gen que se encarga de codificar el antígeno espicular (S), uniéndose a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), la cual interactúa con el receptor de la célula huésped modificando la capacidad infectiva, potencial patógeno y la resistencia a los anticuerpos neutralizantes (NAb) (Xia S, 2020).

Existen dos procesos mediante los cuales se pueden infectar las membranas plasmáticas de las células hospederas. El primero, en donde la proteína S debe ser separada por la - Transmembrane Protease Serine- (proteasa transmembrana de serina 2- TMPRSS2) de la membrana de la célula en dos subunidades: S1 y S2. La primera contiene el dominio de unión de región (RBD) a la ECA-2 y la segunda, interviene facilitando la fusión viral al aproximar las membranas viral y celular. El segundo proceso de división puede infectar a las células sin la intervención de TMPRSS2, tomará más tiempo para producir la infección, la cathepsina-L en los endosomas será la encargada de esta escisión. (Wrapp D, 2020).

El proceso de escisión por medio de TMPRSS2, es más rápido ya que evita la vía endosomal, de esta manera, extiende el tropismo celular hacia la vía respiratoria superior, lo que hará que el virus sea más rápido y su capacidad de transmisión sea mayor. (The Human Protein Atlas., 2020)

MÉTODOS

El presente trabajo sobre las variantes del SARS-CoV2 tiene como objetivo revisar y recolectar la información más actualizada, describiendo la fisiopatología con el propósito

de entender el mecanismo de la mutación del virus y el cómo se producen las diversas variantes. Se busca también indicar la magnitud del impacto que tiene la pandemia a nivel de salud global.

Se realizó una búsqueda exhaustiva en “Scielo”, “PubMed” y “Elsevier”, “Medical Science Monitor”. En donde se incluyeron todos los artículos publicados desde enero del 2020 hasta diciembre del 2021, la búsqueda de artículos se realizó en idiomas español e inglés, aplicando los siguientes filtros: “Review”, “Clinical Trial”, “Meta-Analysis”, “Systematic Review”. Para la búsqueda de información pertinente, se utilizaron las palabras clave: “SARS-CoV-2”, “Viral Variants”, “Nomenclature”, “Epidemiology”, “Pathophysiology” y “Variants of Concern”. Para los ensayos clínicos, se incluyeron solamente estudios en humanos.

Por otro lado, se revisaron las páginas web:

OMS (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>), Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) (<https://cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>), Ministerio de Salud del Ecuador (<https://salud.gob.ec>), COVID Tracker (<https://covidtrackerct.com/variant-surveillance>), Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) (<https://www.fda.gov/about-fda/fda-en-espanol/enfermedad-del-coronavirus-covid-19>).

Para la búsqueda de las páginas web ya mencionadas, se utilizaron los términos “COVID-19”, “Variantes/Variants”, “Pango linajes”, que dieron como resultados información sobre las variantes del SARS-CoV2 con la información correspondiente de su linaje, relevancia acorde a la OMS Y la clasificación según la CDC.

DISCUSIÓN

Acorde a los informes de la OMS hasta junio del 2021, se han confirmado 17'8503.429 casos de COVID-19 y una cifra de 3'872.457 fallecidos. (World Health Organization, 2021).

Las mutaciones se producen por errores del ARN polimerasas, mediante la síntesis molecular específica de nucleótidos en el material genético de un organismo, que lo diferencia de su parental. Mientras más mutaciones de la secuencia genética se produzcan, será denominado como “variante” (Lauring AS, 2021). Las tasas de mutaciones son un excelente parámetro para medir el grado de mutabilidad de los virus, ya que se analiza la cantidad de errores que ocurre por genomas o nucleótidos (Thoms M, 2020).

Las variantes son mutaciones que desde el punto de vista epidemiológico o clínico tienen la capacidad de escapar de la inmunidad natural provocando reinfecciones, o evadir la inmunidad generada por las vacunas, y escapar de la efectividad del tratamiento farmacológico, incluyendo plasma convaleciente, o antivirales. Puede producir clínica de severidad si posee mayor virulencia o tiene la dinámica de transmisión es rápida lo que provocaría obstáculos para tener resultados veraces de las pruebas diagnósticas (CDC, 2021).

El linaje se considera como un grupo cercano de virus relacionados con un ancestro en común, el SARS-CoV-2 tienen diversos linajes que han emergido desde que inició la pandemia por COVID-19 (CDC, 2021).

Las mutaciones en el genoma viral del SARS-CoV-2 crea diferentes variantes. Entre los mutágenos ambientales se encuentran los iones de metal, radiación UV y los componentes endógenos de los organismos que cambian la estructural del virus con el pasar del tiempo, por lo tanto, se considera que el ARN del Coronavirus evoluciona y cambia gradualmente (Sanjuan R, 2016).

Nomenclatura

Generalmente las variantes del SARS-CoV-2 que han surgido desde el inicio de la pandemia se han mencionado en referencia al lugar de detección, como es el caso de la cepa Ómicron cuya detección fue el 11 de noviembre del 2021 en Botsuana con el código B.1.1.529 o la cepa británica (B.1.1.7). La nomenclatura de Pango es usada por las agencias públicas de la salud e investigadores a nivel mundial con la finalidad de rastrear la transmisión del SARS-CoV-2, incluyendo todas las variantes conocidas y las nuevas. La metodología es asignar un código por el linaje de cepa los cuales serán registrados en un software para el análisis (PANGO, 2020).

Páginas como *Nextstrain* también están encargadas de recolectar información a nivel global acerca de la secuenciación de datos genómicos del virus mediante el análisis de información compartida que se encuentra disponible, compara las secuencias de referencias y lo ubican en un árbol del SARS-CoV-2 (Nextstrain , 2021). La OMS usa la nomenclatura en la cual se designa letras del alfabeto griego para nombrar las variantes existentes (WHO, 2020).

Características genómicas, estructuras y función del SARS-CoV2

El COVID-19 es causado por el SARS-CoV-2, pertenece a la familia de los coronavirus. Es un virión esférico compuesto con virus de ARN de cadena positiva, la longitud del genoma es aproximadamente de 29.700 nucleótidos.

En el extremo 3' se codifican cuatro proteínas estructurales, la principal es la proteína espiga (S), también codifican la proteína nucleocápside (N), la proteína de membrana (M) y la proteína de envoltura (E), en los dos tercios del extremo 5' se encuentra el genoma que contiene una poliproteína ORF1ab larga la cual a su vez codifica 16 proteínas no estructurales. Este coronavirus contiene 6 proteínas accesorias que están codificadas por los genes ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8 y ORF9b (Rambaut A., 2020).

La proteína de transmembrana ORF3a es la que forma canales iónicos en la membrana del huésped, mientras que ORF7a, codifica la proteína de transmembrana tipo I. La proteína ORF8 tiene una secuencia de señal N-terminal para el transporte al retículo endoplásmico y la proteína ORF9b suprime la respuesta de Interferón Humano tipo I (IFN-I).

La proteína S es una glicoproteína compuesta por tres unidades idénticas de polipéptidos, quien es la encargada de iniciar el proceso de la infección, tiene un peso molecular de 140 kDa. El monómero de esta proteína contiene 1273 aminoácidos. Esta glicoproteína está conformada por dos subunidades funcionales como la subunidad S1 N-terminal (Val16–Gln690) y consta con dominios S1A, S1B, S1C Y S1D (el último es responsable de la unión al receptor de la célula huésped) y la subunidad S2.

El dominio S1A se lo conoce como “dominio N-terminal” (NTD), tiene como función reconocer los carbohidratos como el ácido siálico, el cual juega un rol importante en la unión del virus a la superficie de la célula huésped. El dominio S1B (Arg319–Phe541), conocido como el “dominio de unión al receptor” (RBD), se encarga de interactuar con el receptor ACE2 humano. Esta subunidad (S1) puede tener dos dominios denominados dominio C-terminal (CTD) y dominio N-terminal (NTD). El dominio RBD está ubicado en el CTD (Chang-Monteagudo A, 2021).

La subunidad S2 tiene como función ser el sitio de fusión de las membranas virales y celulares. Esta subunidad se encuentra próxima a la membrana C-terminal, que contiene los elementos esenciales, tiene dos repeticiones de 7 péptidos, una región externa que está cerca a la membrana y un dominio de transmembrana (TM). La subunidad S2 tiene tres

partes estructurales importantes conformadas por tres hélices α largas, numerosos segmentos de hélices α , segmento intracelular rico en cisteína, membrana-spanning α -hélice y láminas β retorcidas (Azkur AK, 2020).

La secuencia PRRA está ubicada entre las subunidades S1 y S2 en este virus, presentando un lugar de escisión de furina. En la subunidad S2, existe un segundo sitio de escisión proteolítica S20, se encuentra arriba del péptido de fusión. Ambos sitios de escisión están encargados de la entrada del genoma viral en las células huésped.

La función principal de esta proteína es la de unirse al receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2), ingresando a la célula huésped posterior a la unión, en este caso serían los pulmones, corazón, etc. Una vez que el virus haya entrado al organismo se produce la patogénesis, lo que podría producir una infección respiratoria severa.

La interacción de las proteínas S-ACE2 es el objetivo principal para las vacunas, ya que está expuesta la superficie y puede ser reconocido por el sistema inmunitario del huésped, luego se produciría la interacción mediante la unión de la célula del huésped al receptor ACE2 (es importante para la entrada del virus en el objetivo causando la patogenicidad). Por último, las proteínas homólogas que se habían utilizado para el desarrollo de vacunas como las del MERS-CoV Y SARS-CoV, ha demostrado su eficacia (Azkur AK, 2020).

Programa de Evaluación de la Evolución Viral (SAVE)

El Grupo Interagencial SARS-CoV-2 (SIG) el cual fue establecido por el Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) en los Estados Unidos. Tiene como objetivo caracterizar y monitorear de manera rápida las variantes emergentes para poder determinar el impacto potencial en las vacunas, el diagnóstico temprano del SARS-CoV-2 y las opciones terapéuticas a emplear.

Este grupo es el responsable de las clasificaciones de variantes en EE. UU constantemente se reúnen para reevaluar el riesgo que representan las variantes emergentes del COVID-19 que se propagan dentro de este país y en todo el mundo con la finalidad de informar directrices y realizar recomendaciones sobre las variantes. El Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) es miembro del SIG, esta entidad apoya las actividades de investigación y vigilancia para en conjunto comunicar las decisiones tomadas por el SIG. Esta entidad también sirve como apoyo para respaldar la obtención y difusión de datos para el SIG (Diseases, 2022).

El NIAID es el encargado de la canalización de evaluación de riesgos SARS-CoV-2 Assessment of Viral Evolution (SAVE) para las variantes del virus COVID-19, aportando una evaluación de riesgo integral de las mutaciones emergentes en el SARS-CoV-2 en tiempo real, que, a su vez, podrían afectar la carga viral, transmisibilidad y la susceptibilidad a la inmunidad inducida por la inoculación de vacunas o infecciones previas.

Los objetivos del programa SAVE son:

- Comprender los cambios emergentes en el virus que potencialmente podrían afectar la virulencia, la transmisibilidad y la susceptibilidad a la inmunidad inducida por los diferentes tipos de vacunas y las pruebas de diagnóstico (Diseases, 2022).
- Aportar con flujos de datos que brindan información de interés para la caracterización de variantes y complementa otros esfuerzos del USG y los Institutos Nacionales de Salud (NIH), como la iniciativa Seguimiento de la Resistencia y la Evolución del Coronavirus (TRACE).

Las técnicas de PCR (reacción en cadena de la polimerasa por sus siglas en inglés (Polymerase Chain Reaction) en tiempo real sirve para la detección de mutaciones específicas que pueden facilitar su identificación presuntiva.

En el 2020, la OMS ha clasificado las diferentes variantes del SARS-CoV-2 según el grado de la importancia.

Variante de bajo monitoreo (VBM)

Las variantes que se encuentran catalogadas como VBM son aquellas que, gracias a los datos recolectados, se ha determinado que existe un impacto claro o potencial acerca de las médicas autorizadas o que en el momento en que las cepas fueron aisladas por primera vez, se detectaron casos de enfermedad más severas o a una mayor transmisión, pero esto ha cambiado puesto a que las variantes están circulando a niveles muy bajos, en los Estados Unidos y a nivel mundial.

Variante de interés (VOI)

Variante con numerosos marcadores genéticos específicos los cuales han sido asociados a cambios en la unión al receptor, presentan una menor neutralización por los anticuerpos generados ya sea por la vacuna o los que se han generado por una infección anterior.

Estas variantes pueden presentar una menor eficacia de los tratamientos, el diagnóstico temprano, o el aumento inespecífico sobre la transmisibilidad o gravedad de la enfermedad.

Generalmente las variables de interés representan que el país en donde sea descubierta, debe tomar medidas de salud públicas para prevenir una tasa alta de contagios

Características que se le atribuyen a una variante de interés:

- Evidencia de que la nueva variante sea la causa de un incremento en la presentación y distribución de casos o de clústeres de brotes específicos.
- Marcadores genéticos específicos que se podría afectar la transmisibilidad, el diagnóstico, los tratamientos o el inmunoescape.
- Prevalencia o expansión limitadas en EE. UU o en el resto de los países.

En enero del 2022 ninguna de las variantes del SARS-CoV-2 tiene la designación de VOI.

Variante de preocupación (VOC)

En esta denominación se encasillan todas las variantes que tengan evidencia de una mayor transmisibilidad, provocando casos más severos de enfermedad (por ejemplo, mayor cantidad de hospitalizaciones, requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI) o muertes), también presentan reducción significativa en la neutralización por los anticuerpos generados durante la vacuna o por una infección previa, menor efectividad de los tratamientos, o fallas de detección de diagnóstico.

Características de una variante de preocupación:

- Casos más graves de enfermedad clínica y aumento de las hospitalizaciones
- Las pruebas diagnósticas podrían no detectar estas variantes.
- Evidencia sobre una reducción significativa en la efectividad de las vacunas (presentando gran cantidad de casos de infección en vacunados, o baja inmunidad inducida por las vacunas contra enfermedades graves
- Disminución significativa en la susceptibilidad a múltiples tratamientos aprobados o con EUA

“Una variante de gran consecuencia requeriría notificar a la OMS de conformidad con el Reglamento Sanitario Internacional, notificar a los CDC, anunciar estrategias para prevenir o contener la transmisión, y brindar recomendaciones para actualizar los tratamientos y las vacunas” (CDC, 2021).

Tabla 1: Clasificación de las variantes. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)

VARIANTES DEL VIRUS SARS-COV2 IDENTIFICADAS POR LA OMS				
Denominación OMS	Linaje Pango	Primeras muestras documentadas	Fecha de designación	Principales características
VARIANTES DE PREOCUPACIÓN / VARIANTS OF CONCERN (VOC)				
Delta	B.1.617.2	Octubre 2020, India	11 de mayo 2021	Mayor transmisibilidad, cuadro clínico más grave
Ómicron	B.1.1.529	9 de noviembre 2021, Sudáfrica	26 de noviembre 2021	Tratamientos con anticuerpos monoclonales son menos eficaces. Menor efectividad de las vacunas, o dificultades de detección.
VARIANTES DE BAJO MONITOREO / VARIANT BEING MONITORED (VBM)				
Kappa	B.1.617.1	Octubre 2020, India	4 de abril	Menor neutralización de los anticuerpos generados durante una infección anterior o por la vacunación.
Beta	B.1.351	Mayo 2020, Sudáfrica	18 de diciembre 2020	
Alpha	B.1.1.7	Septiembre 2020, Reino Unido	18 de diciembre 2020	
Iota	B.1.53	Noviembre 2020, Estados Unidos	24 de marzo 2021	
Gamma	P.1	Noviembre 2020, Brasil	11 de enero 2021	Menor eficacia de los tratamientos
Eta	B.1.52	Diciembre 2020, Nigeria y Reino Unido	17 de marzo 2021	
Lambda	C.37	Diciembre 2020, Perú	14 de junio 2021	Aumento pronosticado en la transmisibilidad o gravedad de la enfermedad.
Mu	B.1.621	Enero 2021, Colombia	30 agosto 2021	

Variante Alpha

Identificada en diciembre del 2020 en el Reino Unido, cuyo linaje es B.1.1.7, 20I/501Y.V1. Las mutaciones de esta variante se acumulan en el Gen S (N501Y), el cual es el que modifica la espícula con mayor incidencia en el receptor RBD. Al igual que las variantes Beta y Gamma, tienen afinidad por la unión de la espícula con la enzima convertidora de angiotensina II (ECA II, la mutación E484K podría ser la responsable del inmunoescape de las vacunas (Rambaut A., 2020).

En la proteína S existen delecciones en las posiciones 69 y 70 que evolucionan espontáneamente incrementando la transmisibilidad, también producen fallo del objetivo del Gen s (SGTF) en al menos un RT-PCR (Public Health England, 2020).

Se considera que la cadena de transmisión epidemiológica es tardía por lo que los síntomas podrían aparecer una semana posterior al tener contacto estrecho con un paciente que se le ha detectado por RT – PCR SARS-CoV-2 con la variante Alpha (Alessandrini F., 2020).

Variante Beta

Primeras muestras aisladas en mayo del 2020 en Sudáfrica, cuya designación es B.1.351 o 20H/501.V2. Se consideró que la tasa de transmisión era elevada. Al comparar esta cepa con la original de Wuhan, Beta tiene 12 mutaciones y una delección. Comparte la mutación N501Y, que también está presente en la variante británica pero su filogenética es diferente. Las mutaciones ORF1a (K1655N) se localizan en las proteínas virales, en la proteína S se encuentran la mayoría de mutaciones (LAL 242–244 del, D80A, D614G, R246I, D215G, K417N, L18F, E484K, N501Y, y A701V y en la envoltura; (E) (P71L) y N (T205I) (Wang R, 2021).

Como es habitual en el SARS-CoV-2, la mayoría de mutaciones se producen en los dominios NTD y RBD de la proteína S, otorgando inmunoescape a los anticuerpos neutralizantes y disminuyendo la eficacia de las vacunas, así como otorgarle al virus la evasión de respuesta inmunitaria obtenida por una infección viral previa de otra cepa con riesgo de reinfección (Mohammadi M).

Variante Gamma

Encontrada en el 2020 en Brasil, esta variante con linaje P1. posee 3 mutaciones en la proteína (S); (K417T, E484K y N501Y), la cual otorga la evasión de los anticuerpos neutralizantes tras una infección, así como evade los anticuerpos adquiridos por medio de

la vacuna; otras de las mutaciones (V11765), podrían producir sintomatología severa (Oróstica KY, 2021)

En 22 series que fueron aisladas del genoma de esta variante, existe una supresión de las posiciones adyacentes (N188 y L189). Cinco mutaciones determinadas en esta supresión (P209H, N188del, T1066, A243/L244del, y A243/L244) son las que forman parte de la variante Gamma. Existen otros linajes (AY.4 y B.1.1.7) los cuales también poseen las mutaciones P209H y T1066A (Ricardo Ariel Zimmerman, 2021).

Concluyeron que la presión selectiva es la que permite evolucionar esta cepa por la diversificación de series P.1 en conjunto de las consecuencias filogenéticas y la selección positiva con la que interactúa en diversos sitios.

Variante delta

La variante Delta fue identificada en octubre del 2020 en la India y a partir del 11 de mayo del 2021 en el estado de Maharashtra, India. Fue considerada por la OMS como VOC por la OMS (SOCHINF, 2021).

Durante el 2021, la OMS consideró a esta variante como la dominante durante el 2021 por el aumento de transmisibilidad de este VoC, ya que tiene una especializada capacidad de inmunoescape, por ende, se asoció con una mayor carga viral, mayor duración de la infecciosidad, con altas tasas de reinfección provocando en muchos países una cuarta ola debido a su expansión y letalidad (Hillus D, 2021).

El linaje de esta VOC contiene 3 subtipos principales; B.1.617.1, B.1.617.2 y B.1.617.3 (J. A. Plante, 2021). La variante Delta contiene cuatro mutaciones en el dominio N-terminal (NDT) (T19R, G142D, Δ 156–157), dos mutaciones en RBD de la proteína Spike del SARS-CoV-2, incluyendo L452R y T478K, uno en la región S2 (D950N), y una mutación en el sitio de escisión de furina (P681R) (B. Korber, 2021).

Según Jing Lu et, al. considera que esta variante se replica 1.000 veces más rápido que la primera cepa descubierta en el 2019 (JingLu, 2022). Tiene un periodo de incubación de 4 días, cada persona contagiada puede contagiar de 4 a 9 personas promedio, incluso la persona infectada puede contagiar 2 días antes de presentar los primeros síntomas (Min Kang, 2021).

Estudios realizados reportan que a pesar de las personas hayan recibido 2 dosis de la vacuna, tienen aproximadamente el doble de probabilidades de ser hospitalizados y más

aún si la persona tiene enfermedades crónicas o catastróficas, a diferencia de las personas que se contagiaron con otras cepas cuya clínica es más leve (Anthes, E., 2021).

La vacuna Pfizer tuvo una efectividad de protección del 88%, vacunas Johnson & Johnson, Moderna y AstraZeneca también mostraron que brinda una protección elevada, evitando así una clínica severa, la necesidad de Ventilación Mecánica Invasiva (VMI) y disminuyendo el riesgo de mortalidad (Martínez-Delgadillo, 2021).

Delta Plus

Esta variante se considera un subtipo de la VOC Delta identificada en la India (England, 2021). El criterio que se empleó para diferenciarla de la variante Delta está basando en las mutaciones de las proteínas espiga (A222V e Y145H). Con genes AY.1 y B.1.617.2. Mutaciones T95I + W258. También tiene una mutación importante que comparte con la variante Beta (K417N), la cual fue identificada en Sudáfrica, esta mutación en especial le otorga a esta variante la propiedad de evasión de la inmunidad (Bhargav Acharya, 2021). En la actualidad esta cepa no se ha propagado al igual que la Delta original, la clínica aún es inespecífica al igual que el grado de severidad. Las vacunas actuales otorgan gran protección frente a este subtipo de variante.

Variante Ómicron

El primer caso de Ómicron se confirmó el 11 de noviembre del 2021 en Botsanawa, Sudáfrica y en la actualidad (2022) es la variante que predomina a nivel mundial por su alta capacidad de transmisión (GISAI, 2021).

La OMS (B.1.1.529) considera que es una variante de interés por ser más contagiosa, ya que combina muchas mutaciones de escape identificadas en otras variantes (inmunoescape) (Callaway, 2021). Actualmente se han encontrado 50 mutaciones, de las cuales existen 34 mutaciones en la proteína espiga en el dominio de unión al receptor y el dominio N-terminal. Los gobiernos están considerando que esta variante podría forzar nuevos confinamientos en diferentes países. Infecciones previas por coronavirus parecen dar poca inmunidad a esta variante. Pero, el recibir una vacuna de refuerzo, se considera que podría proteger a las personas de sintomatología severa. (Duggan J, 2021)

Dentro del gen ORF1a, la variante Ómicron contiene varias sustituciones (A2710T, T3255I, K856R, I3758V, A2710T, P3395H) y dos deleciones de cuatro aminoácidos en total (aminoácido 2083 y 3674-3676). En los genes ORF1b, la variante contiene dos sustituciones (P314L y I1566V) (Kumar S, 2021)

Aproximadamente 20 cambios que se producen en una proteína de punta polimutante sintética (PMS20), son suficientes para la evasión esencial de los anticuerpos neutralizantes policlonales en pacientes que se han recuperado del Covid-19, o han recibido dos dosis de vacuna (Karim SSA, 2021).

El 27 de diciembre el Ministerio de Salud Pública del Ecuador confirmó que la variante Ómicron ya es comunitaria. En enero del 2022 se registraron incrementos en el número de contagios (durante la primera semana del mes hubo un aumento de 3.038 casos) y de fallecidos, así también, la ocupación del 90% de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), tanto en el ámbito público como el privado. La población más afectada son los niños menores de 5 años, ya que aún no está planificada la inoculación en ellos, y los mayores de 65 años con mayor incidencia los que cursan con comorbilidades (Ministerio de Salud Pública, 2022).

Nuevas Variantes

Durante la segunda semana de enero del 2022 en Chipre fue detectada lo que consideraron como “Deltacron”, que contiene material genético de dos variantes previas, las variantes Delta y la Ómicron, al igual que la variante “Flurona”, descubierta en Israel, la cual se consideró que está conformada por el virus de la Influenza y COVID-19.

Las Dras. Krutika Kuppalli y Maria Van Kerkhove, miembros de la OMS, aseguran que estas variantes no existen, en cuanto a Deltacron podría ser un error de laboratorio en donde hubo contaminación de fragmentos de Ómicron en espécimen Delta. Pacientes que han tenido COVID-19 pueden contagiarse de Influenza y se trataría de una coinfección (Bloomberg, 2022).

Variante IHU

La variante IHU (B.1.640.2) fue reportada por primera vez en Francia. Los científicos del Instituto Hospitalario Universitario de Marsella nombraron a esta cepa con las siglas del mismo instituto. Los científicos de Oxford Nanopore Technologies obtuvieron varios genomas de los cuales se revelaron 46 mutaciones, 37 deleciones que fueron el resultado de 30 sustituciones de amino ácidos incluyendo N501Y y E484K y 9 deleciones localizadas en la proteína Spike (Wurtz N, 2021). La deleción de los aminoácidos 134-145 en la NTD afecta significativamente los anticuerpos neutralizantes. P681H se encuentra el sitio de escisión de las subunidades S1 Y S2 de la espiga (Colson P).

Aún se considera pronto para poder especular sobre la virulencia, transmisibilidad y la clínica de esta cepa.

Otras variantes

La variante Epsilon (B.1.427/B.1.429) fue aislada por primera vez en septiembre del 2020 en los Estados Unidos, Presentó 2 mutaciones L452R, D614G en la actualidad se desconoce el impacto en la neutralización y transmisión de anticuerpos. Otra variante que se descubrió en EE. UU es Iota (B.1.526), pero su aparición fue en diciembre del mismo año, con mutaciones de pico (E484K, D614G, A701V) que afectan la neutralización de anticuerpos (B. Korber, 2021).

La variante Eta (B.1.525) fue identificada por primera vez en diciembre del 2020 en Nigeria, incluyen mutaciones E484K, D614G, Q677H que al igual que las anteriores variantes, afectan la transmisión de anticuerpos y también la neutralización.

La variante Kappa fue aislada en diciembre de 2020 en India con las mutaciones con L452R, E484Q, D614G, P681R, tiene las mismas funciones que las variantes anteriores en cuanto a la neutralización.

La variante Theta (P.3) fue aislada por primera vez en Filipinas en enero de 2021, con E484K, N501Y, D614G, P681H como mutaciones cuya función es afectar la neutralización y transmisión de anticuerpos.

La variante Zeta (P.2) fue identificada Brasil en enero de 2021, es la primera vez que este país encontró una variante nueva, Tiene como mutaciones pico (E484K, D614G) con el objetivo de neutralización de anticuerpos.

Estas variantes se encuentran aún en estudios, por lo que no se ha demostrado que todas las variantes anteriores causen transmisibilidad más rápida o una enfermedad más grave (Hussin A. Rothana, 2020) .

FDA ha autorizado el uso de REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) como EUA (emergencia use authorization) como profilaxis post exposición frente al COVID-19 (FDA, 2021).

CONCLUSIÓN

Acorde a la información recolectada, se puede observar que el SARS-CoV-2 muestra una vez más la imprevisibilidad de la aparición de nuevas cepas y su introducción desde el extranjero, provocando dificultad para controlar la propagación del virus. La vigilancia genómica del SARS-CoV-2 es una de las medidas de observación y registro más

importantes en la actualidad, ya que ha mantenido informado a la población y a las grandes organizaciones para poder monitorear, no sólo la propagación, la carga viral y la severidad, sino también para que los países, de acuerdo a la información compartida, tomen medidas de prevención.

Aun siendo 2022, se considera demasiado pronto para especular sobre las características epidemiológicas, virológicas, y clínicas de las nuevas variantes en base a los casos presentados en el país donde fueron aisladas por primera vez. Los países han tomado muestras de los pacientes que se encuentran infectados por el SARS-CoV-2 poder evaluar la sensibilidad a la neutralización por anticuerpos anti-spike provocados por la inmunización de las vacunas (independientemente con cuales hayan sido inoculados), o por infección viral previa.

Las variantes que podrían provocar cuadros clínicos severos por COVID-19 solo los que han sido identificados con genes TMPRSS2 y ACE2, pero esta hipótesis necesitar ser desarrollada con más investigaciones para poder correlacionar los genotipos-fenotipos clínicos de los pacientes que están cursando con patología respiratoria con grado moderado o severo, para ser más específicos al momento de estratificar por grupos de riesgo y así tomar decisiones preventivas o terapéuticas personalizadas en el perfil de los pacientes por sus variantes genéticas más importantes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Alessandrini F., C. S. (2020). Evaluation of the Ion AmpliSeq SARS-CoV-2 research panel by massive parallel sequencing. *Genes (Basel)*. doi:10.3390/genes11080929
- Anthes, E. (2021). *La variante delta: lo que saben los científicos*. Obtenido de The New York Times: <https://www.nytimes.com/es/2021/06/23/espanol/coronavirus-variante-delta.html>
- Azkur AK, A. M.-C. (2020). Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*, 75(7):1564–1581.
- B. Korber, W. F. (2021). Tracking the changes in SARS-CoV2 spike: Evidence that D614G increase infectivity of the COVID-19 virus. *National Library of Medicine*, 182(4):812-827.e19. doi:10.1016/j.cell.2020.06.043

- Bhargav Acharya, S. J. (2021). *What Is the Delta Variant of Coronavirus With K417N Mutation?* Obtenido de Medscape: <https://www.medscape.com/viewarticle/953600>
- Bloomberg. (2022). *Cypriot scientist says Deltacron COVID variant not error*. Obtenido de <https://www.bloomberg.com/news/articles/2022-01-09/cypriot-scientist-says-covid-19-variant-deltacron-not-an-error>
- Callaway, E. (2021). Heavily mutated coronavirus variant puts scientists on alert. *Nature*. doi:10.1038/d41586-021-03552-w
- CDC. (2021). *SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions*. Obtenido de Centers for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html>
- CDC. (1 de 12 de 2021). *SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions*. Obtenido de Center for Disease Control and Prevention: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fvariants%2Fvariant-info.html
- Chang-Monteagudo A, O.-A. R.-R. (2021). A single dose of SARS-CoV-2 FINLAY-FR-1A dimeric-RBD recombinant vaccine enhances neutralization response in COVID-19 convalescents, with excellent safety profile. a preliminary report of an open-label phase 1 clinical trial. medRxiv.
- Colson P, F. P.-G.-D. (s.f.). Analysis of SARS-CoV-2 variants from 24,181 patients exemplifies the role of globalisation and zoonosis in pandemics. *medRxiv*. doi:<https://doi.org/10.1101/2021.09.10.21262922>
- Diseases, N. I. (2022). *SARS-CoV-2 Assessment of Viral Evolution (SAVE) Program*. Obtenido de <https://www.niaid.nih.gov/research/sars-cov-2-assessment-viral-evolution-program>
- Duggan J, M. N. (2021). 75 more cases of Omicron Covid found in England and more than half are in double jabbed, health officials revel. *The Sun*.
- England, P. H. (2021). *Variantes preocupantes del SARS-CoV-2 y variantes bajo investigación en Inglaterra*.
- FDA. (2021). *FDA authorizes REGEN-COV monoclonal antibody therapy for post-exposure prophylaxis (prevention) for COVID-19*. Obtenido de

- <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-regen-cov-monoclonal-antibody-therapy-post-exposure-prophylaxis-prevention-covid-19#:~:text=The%20U.S.%20Food%20and%20Drug%20Administration%20today%20revised,progression%20to%20severe%2>
- GISAID. (2021). *Seguimiento de Variantes*. Obtenido de <https://www.gisaid.org/hcov19-variants/>
- Hillus D, S. T.-L. (2021). *Lancet Respir Med*. doi:10.1016/S0140-6736(21)02046-8
- Hussin A. Rothana, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433.
- J. A. Plante, Y. L. (2021). Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature* 592, 116 - 121.
- JingLu, A. D. (2022). *Virological*. Obtenido de <https://www.nature.com/articles/s41467-022-28089-y>
- Karim SSA, K. Q. (2021). Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *Lancet*, 398:2126-2128.
- Kumar S, T. T. (2021). Variante Omicron y Delta del SARS-CoV-2: un estudio computacional comparativo de la proteína espiga. *BioRxiv*. doi:10.1101/2021.12.02.470946
- Lauring AS, H. E. (2021). Genetic Variants of SARS-CoV-2-What Do They Mean? *JAMA*, 325(6):529-31. doi:10.1001/jama.2020.27124
- Martínez-Delgadillo, M. (2021). *Variante delta: Su llegada a Colombia y la efectividad de las vacunas*. Obtenido de Pesquisa Javeriana: <https://www.javeriana.edu.co/pesquisa/variante-delta-su-llegada-a-colombia-y-la-efectividad-de-las-vacunas/>
- Min Kang, H. X. (2021). "Transmission dynamics and epidemiological characteristics of Delta variant infections in China. *MedRxiv*. doi:<https://doi.org/10.1101/2021.08.12.21261991>
- Ministerio de Salud Pública. (2022). *MSP detectó subregistro y actualizó datos de contagios y decesos de COVID-19*. Obtenido de www.salud.gob.ec
- Mohammadi M, S. M. (s.f.). The impact of spike mutated variants of SARS-CoV2 [Alpha, Beta, Gamma, Delta, and Lambda] on the efficacy of subunit recombinant

- vaccines. Elsevier Public Health Emergency Collection. doi:10.1016/j.bjid.2021.101606
- Nextstrain . (2021). Nextclade Web 1.10.0, Nextclade CLI 1.7.0. Obtenido de <https://nextstrain.org/sars-cov-2/>
- Oróstica KY, C. S.-O. (2021). Firmas mutacionales y transmisibilidad de las variantes Gamma y Lambda del SARS-CoV-2. Obtenido de ArXiv.org: <http://arxiv.org/abs/2108.10018>
- PANGO, L. (2020). Últimos linajes epidemiológicos del SARS-CoV-2. Obtenido de <https://cov-lineages.org/resources/pangolin.html>
- PHE. GOV.UK. (2020). Investigation of SARS-CoV-2 variants of concern: technical briefings. Obtenido de <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-20201201>
- Public Health England. (2020). Investigation of novel SARS-CoV-2 variant: variant of concern 202012/01, technical briefing 3. London, United Kingdom: Public Health England. Obtenido de https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/950823/Variant_of_Concern_VOC_202012_01_Technical_Briefing_3_-_England.pdf
- Rambaut A., L. N. (2020). Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations - SARS-CoV-2 coronavirus /nCoV-2019 Genomic Epidemiology. Obtenido de Virological: <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>.
- Ricardo Ariel Zimmerman, P. A. (2021). Comparative genomics and characterization of SARS-CoV-2 P.1 (Gamma) Variant of Concern (VOC) from Amazonas, Brazil. MedRxiv. doi:10.1101/2021.10.30.21265694
- Sanjuan R, D.-C. P. (2016). Mechanisms of. Cellular and Molecular Life Sciences, 73-74. doi:10.1007/s00018-016-2299-6
- SOCHINF. (2021). Variante Delta. Obtenido de <https://sochinf.cl/comunicado-sochinf-sars-cov-2-variante-delta-en-chile.%20Julio%202021>

- The Human Protein Atlas. (2020). *Tissue expression of Furin*. Recuperado el 23 de 12 de 2021, de <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000140564-FURIN/tissue>.
- Thoms M, B. R. (2020). Structural basis for translational shutdown and immune evasion by the Nsp1 protein of SARS-CoV-2. *Science*, 369(6508):1249-55. doi:10.1126/science.abc8665
- Wang R, Z. Q. (2021). *Analysis of SARS-CoV-2 variant mutations reveals neutralization escape mechanisms and the ability to use ACE2 receptors from additional species*. Obtenido de Immunity: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761321002478/pdf?md5=b54b25fb60378ed257dcdf1112249413&pid=1-s2.0-S1074761321002478-main.pdf>
- WHO. (2020). *Tracking SARS-CoV-2 variants*. Recuperado el 20 de 12 de 2021, de <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
- World Health Organization. (2021). COVID-19 Weekly Epidemiological Update. *United Nations Office for the Coordination of Humanitarian Affairs*, 2-3.
- Wrapp D, W. N.-L. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483):1260-1263. doi:10.1126/science.abb2507
- Wurtz N, P. G. (2021). Culture of SARS-CoV-2 in a panel of laboratory cell lines, permissivity, and differences in growth profile. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 477–484.
- Xia S, Z. Y. (Julio de 2020). Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. *Cell Mol Immunol*, 17(7):765-767. doi:10.1038/s41423-020-0374-2.